

<https://doi.org/10.18233/apm.v45i3.2847>

Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos

How the expiry date of medications is calculated.

José Eduardo Perusquia García

La fecha de caducidad se define como aquella que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento o remedio herbolario¹ y es el último día en que el fabricante garantiza su potencia y seguridad.² Ésta se calcula durante su desarrollo, una vez que se ha definido la fórmula final, a través de los llamados estudios de estabilidad.^{1,3}

El indicador tradicional de que un medicamento ha alcanzado la vida útil ha sido la cantidad de fármaco en el producto y se refiere al tiempo en el cual este consigue el 90%² de lo indicado en la etiqueta; cuando el medicamento contiene más de un fármaco, se considera como fecha de caducidad el tiempo que tarda el primero de ellos en alcanzar esta cantidad. Sin embargo, a fin de garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos se requiere que se consideren más criterios, los cuales se conocen como **especificaciones de estabilidad** y comprenden, además de las cantidades de fármacos en el producto:

1. **Funcionalidad de la fórmula.** Es decir, que el medicamento mantenga su perfil farmacocinético, su biodisponibilidad y su eficacia durante todo el periodo de vida útil.
2. **Contenido de sustancias relacionadas.** Tanto las sustancias de degradación como las impurezas deben estar dentro de límites aceptables. Los fármacos tienden a degradarse químicamente durante el almacenamiento, debido a las interacciones

Consultant for the pharmaceutical industry.

Recibido: 20 de noviembre 2023

Aceptado: 02 de febrero 2023

Correspondencia

José Eduardo Perusquia García
perusqued@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Perusquia-García JE. Cómo se calcula la fecha de caducidad de los medicamentos. Acta Pediatr Méx 2024; 45 (3): 257-262.

fisicoquímicas de los componentes de la fórmula con el principio activo y factores como la luz, la temperatura y la humedad ambiental. Por ejemplo, el ácido acetil-salicílico se degrada en ácido salicílico y otros compuestos;⁴ el principal compuesto de degradación de la atorvastatina es la atorvastatina lactona,⁴ mientras que el para-aminofenol es el principal compuesto de degradación del paracetamol;⁵ por su parte, la gabapentina se degrada principalmente en gabapentina lactama.⁶ Estas sustancias, además de no ejercer el efecto terapéutico deseado del medicamento, pueden ser nocivas al organismo y no siempre están disponibles sus estudios de toxicidad.

3. **Carga microbiana.** Los medicamentos pueden contener microorganismos provenientes de las materias primas, los equipos de producción, el medio ambiente o el personal de producción. Una carga microbiana que rebasa el límite de especificación altera las propiedades de medicamentos estériles y no estériles y, en consecuencia, su vida útil; en algunos casos, afecta la salud del paciente.⁷
4. **Estética** (aspecto) del producto. El aspecto del producto, aunque en ocasiones no afecta su eficacia y seguridad, transmite al usuario la percepción de ser confiable. Por lo anterior, una suspensión que tarda en reconstituirse (fenómeno conocido como *caking*⁸), el cambio en el tono o turbidez de una solución, una tableta que cambia de blanco a amarillento o una crema que se ve *separada*, son aspectos que se consideran para establecer la fecha de caducidad.
5. **Condiciones de almacenamiento.** Los estudios de estabilidad se realizan con base en guías estandarizadas. La norma oficial mexicana¹ (NOM) está basada en

guías internacionales, principalmente las de la OMS y del Consejo Internacional de Armonización (*International Council of Harmonization, ICH*).⁹ Las guías y la NOM establecen condiciones de almacenamiento y tiempos de análisis para cada tipo de medicamento, así como criterios de aceptación para demostrar, con evidencia científica, un periodo de vida útil.

6. **Polimorfismo.** Es una propiedad de las moléculas de un mismo compuesto para formar cristales de diferente geometría. Estas geometrías (hábito cristalino) propician diferencias en la solubilidad y las estabilidades física y química,¹⁰ entre otras propiedades, lo cual afecta la farmacocinética, la biodisponibilidad y el tiempo de vida útil del medicamento. Bajo ciertas condiciones, el hábito cristalino de algunos fármacos puede cambiar a lo largo del tiempo.

Además de las anteriores, existen otras especificaciones que deben tomarse en cuenta, las cuales están en función de cada fórmula y se definen desde la etapa de desarrollo del medicamento. El conjunto de estas especificaciones son las que determinan la fecha de caducidad.

En México, para indicar el tiempo de vida útil en la etiqueta de un medicamento, debe contarse con la aprobación de la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). De manera general, los periodos de vida útil son de 24 meses; sin embargo, dependiendo del tipo de medicamento, pueden ser menores. Los periodos de vida útil más cortos tienden a ser los de medicamentos de origen biológico (por ejemplo, vacunas, biotecnológicos o probióticos), algunos de los cuales requieren refrigeración, congelación o ultracongelación.

Para medicamentos alopáticos, los líquidos y semisólidos pueden presentar caducidades menores que los sólidos (tabletas, cápsulas o polvos para suspensión)². El periodo máximo de vida útil que en México puede asignarse a un medicamento es de cinco años¹, siempre y cuando sea aprobada la información técnica por COFEPRIS.

De acuerdo con la NOM, los estudios de estabilidad se realizan en el mismo empaque (sistema contenedor-cierre) que se utiliza para su almacenamiento y distribución¹. Las etiquetas deben indicar las condiciones de almacenamiento de los medicamentos y se realizan principalmente tres estudios:

1. **Estabilidad de anaquel.** Se mantiene el medicamento en su empaque sin abrir.
2. **Estabilidad en uso.** Cuando requiere mezclarse con otro medicamento o sustancia (por ejemplo, inyectables o polvos para suspensión), se realiza un estudio de estabilidad de la mezcla obtenida. Este estudio también se realiza para empaques multidosos (por ejemplo, para suspensiones, soluciones o botellas de tabletas o cápsulas), abriendo y cerrando el empaque simulando la manipulación cuando es administrado.
3. **Fotoestabilidad.** Demostrar el efecto de la exposición a la luz sobre el medicamento.

Las condiciones de almacenamiento que se indican en las etiquetas de los medicamentos son las mismas que han sido utilizadas en los estudios de estabilidad, las cuales se muestran en el **Cuadro 1**.

En los Estados Unidos, existe el **Programa de Extensión de Vida de Anaquel** (*Shelf-Life Ex-*

Cuadro 1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de anaquel en México

Tipo de almacenamiento	Condiciones de almacenamiento ^(b)
Temperatura ambiente ^(a)	25°C ± 2°C 60% ± 5% HR ^(c) 30°C ± 2°C 65% ± 5% HR ^(c)
Refrigeración	5°C ± 3°C
Congelación	-20°C ± 5°C

^(a) Cada laboratorio puede seleccionar cuál de estas dos condiciones utilizar.

^(b) En el caso de que el medicamento requiera condiciones de almacenamiento diferentes, el laboratorio debe justificar técnicamente la razón.

^(c) Humedad relativa ambiental.

tension Program, SLEP) que surgió como un acuerdo intrainstitucional entre el Departamento de Defensa y la FDA para extender la vida útil de medicamentos a punto de caducar.¹¹ A partir de este momento, se han realizado múltiples estudios de esta naturaleza.^{2,11,12,13} Sin embargo, la estabilidad varía de un producto a otro debido a que las fórmulas son diferentes,¹¹ por lo cual no es válido extrapolar resultados de un medicamento a otros aunque contengan el mismo fármaco o dosis; es decir, los estudios para extender la fecha de caducidad deben realizarse para cada fórmula.

Mantener la estabilidad de los medicamentos en casa es responsabilidad del usuario, por lo que es importante orientar al paciente con recomendaciones sencillas y prácticas. Perusquia¹⁴ presenta una serie de recomendaciones para el manejo de medicamentos de forma segura en casa.

Finalmente, hay que destacar que la recomendación de uso de un medicamento debe basarse en la seguridad del paciente, lo cual se logra combinando la evidencia científica disponible del producto y el principio *primum non nocere*.

Versión en inglés:

The expiry date is defined as the *date that indicates the end of the shelf-life of the medication or herbal remedy*¹ and is the last day on which the manufacturer guarantees its potency and safety². It is calculated during the formula drug development, once the final formula has been defined, through so-called **stability studies**^{1,3}.

The **traditional** indicator that a medication has reached shelf-life has been the amount of active pharmaceutical ingredient (API, drug substance) in the product and refers to the time in which it reaches 90%² of what is indicated on the label; when the medication contains more than one API, the expiration date is considered to be the time it takes for the first of the APIs to reach this amount.

However, in order to ensure the quality, safety and efficacy of medications, further criteria need to be considered, which are known as **stability specifications** and include, in addition to the quantity of API(s) in the product:

1. **Functionality of the formulation**, i.e., that the medication maintains its pharmacokinetic profile, bioavailability, and efficacy throughout the shelf-life.
2. **Content of related substances**. Both the degradation substances and the impurities must meet acceptable limits. APIs tend to degrade chemically during storage, due to the physicochemical interactions of the components of the formula with the API and factors such as light, temperature and relative humidity. For example, acetylsalicylic acid is degraded into salicylic acid and other compounds⁴; the main degradation compound of atorvastatin is atorvastatin lactone,⁴ while para-aminophenol is the

main degradation compound of acetaminophen⁵, and gabapentin is mainly degraded into gabapentin lactam⁶. These substances, in addition to not exerting the desired therapeutic effect of the drug, can be harmful to the body and toxicity studies are not always available.

3. **Bioburden**. Medications may contain microorganisms from raw materials, production equipment, the environment or production personnel. A microbial load that exceeds the specification limit alters the properties of sterile and non-sterile medications, and consequently, their shelf-life; in some cases, it affects the patient's health⁷.
4. **Aesthetics** (appearance) of the product. The appearance of the product, although sometimes does not affect its efficacy nor safety, conveys to the user the perception of being reliable. Therefore, a suspension that takes time to reconstitute (a phenomenon known as *caking*⁸), a change in the tone or turbidity of a solution, a tablet that changes from white to yellowish or an ointment that looks *separated*, are aspects which must be considered to establish the expiration date.
5. **Storage conditions**. Stability studies are conducted based on standardized guidelines. The Official Mexican Standard¹ (NOM) is based on international guidelines, mainly WHO's and the *International Council of Harmonization (ICH's)*.⁹ These guidelines and the NOM establish storage conditions and analysis timepoints for each type of medication, as well as acceptance criteria to demonstrate, with scientific evidence, a shelf-life period.
6. **Polymorphism**. It is a property of molecules of the same compound to form

crystals of different geometry. These geometries (**crystalline habit**) lead to differences in solubility and in physical and chemical stability¹⁰, among other properties, which affect the pharmacokinetics, bioavailability, and shelf-life of the medication. Under certain conditions, the crystalline habit of some drugs may change over time.

In addition to the above, there are other specifications that must be considered, which are based on each formula and are defined from the development stage of the drug. Together, these specifications are what determine the expiry date.

In Mexico, in order to indicate the shelf-life in the label of a medication, it must be previously approved by the Federal Commission for the Prevention against Sanitary Risks (COFEPRIS). In a general way, the shelf-life periods are 24 months; however, depending on the type of medication, they may be lower than that. The shortest shelf-life periods tend to be those of medications of biological origin (e.g., vaccines, biotechnology products, or probiotics), some of which require refrigeration, freezing or deep-freezing. For allopathic medications, liquids and semi-solids may have shorter shelf-life than solids (tablets, capsules, or powders for suspension)². The maximum shelf-life period that can be assigned to a medication in Mexico is five years¹, as long as the technical information is approved by COFEPRIS.

According to the NOM, stability studies are performed in the same packaging (**container-closure system**) that is used for storage and distribution¹. Labels must indicate the storage conditions of medications and three main studies are carried out:

1. **Shelf-life study.** The medication is kept in its unopened package.

2. **In-use Stability.** When it needs to be mixed with another API or substance (e.g., injectables or powders for suspension), a stability study of the mixture obtained is performed. This study is also performed for **multi-dose** packaging (e.g., for suspensions, solutions, or bottles of tablets or capsules), opening and closing the package simulating handling when administered.
3. **Photostability.** Demonstrate the effect of light exposure on the drug.

The storage conditions indicated on the labels of the medications are the same as those used in the stability studies, which are shown in **Table 1**.

In the United States, there is the **Shelf-Life Extension Program (SLEP)** through an intra-agency agreement between the Department of Defense and the FDA to extend the shelf life of product nearing expiry¹¹. Since then, multiple studies of this nature have been conducted^{2,11,12,13}. However, stability varies from one product to another due to the fact that the formulas are different¹¹, so it is not valid to extrapolate results from one medication to others even if they contain the same API or dose; that is, studies to extend the expiration date must be performed for each formula.

Table 1. Conditions for conducting shelf stability studies in Mexico

Storage Type	Storage conditions ^[b]
Room temperature ^[a]	25°C ± 2°C 60% ± 5% RH ^[c]
	30°C ± 2°C 65% ± 5% RH ^[c]
Refrigeration	5°C ± 3°C
Freezing	-20°C ± 5°C

^[a] Each laboratory can select which of these two conditions to use.

^[b] In the event that the medicinal product requires different storage conditions, the laboratory must technically justify the reason.

^[c] Ambient relative humidity.

Maintaining the stability of medications at home is the responsibility of the user, so it is important to guide the patient with simple and practical recommendations. Perusquia¹⁴ presents a number of recommendations for the safe handling of medications at home.

Finally, it should be noted that the recommendation for the use of a medication must be based on patient safety, which is achieved by combining the available scientific evidence of the product and the principle *primum non nocere*.

REFERENCIAS

1. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Diario Oficial de la Federación, 7 de junio de 2016.
2. Gikonyo, D, Gikonyo, A, Luvayo, D, Ponoth, P, Drug expiry debate: the myth and the reality, Afri Health Sci. 2019; 19(3): 2737-2739.
3. Chow, SC, Statistical Design and Analysis of Stability Studies, Chapman & Hall/CRC, USA, 2007.
4. Sherikar O, Mehta, P, Comprehensive Assessment of Degradation Behavior of Aspirin and Atorvastatin Singly and in Combination by Using a Validated RP-HPLC Method, Sci Pharm. 2013;81:195-210.
5. Gilpin RK, Zhou W, Studies of the Thermal Degradation of Acetaminophen Using a Conventional HPLC Approach and Electrospray Ionization–Mass Spectrometry, J Chromatogr Sci, 2004, 42:15-20.
6. Zong Z, Desai SD, Kaushal AM, Barich DH, Huang HS, Munson EJ, et al, The Stabilizing Effect of Moisture on the Solid-State Degradation of Gabapentin, AAPS Pharm. Sci Tech, 2011, 12(3): 924-931.
7. Dao, H, Lakhani, P, Police, A, Kallakunta, V, Ajarapu, SS, Wu, KW, et al, Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products, AAPS Pharm. Sci. Tech., 2018, 19: 60–78.
8. Swarbrick, J, Boylan, JC, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2 Ed, Marcel Dekker, USA, 2002, p. 2658.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), 6 February 2003.
10. Raza, K, Kumar, P, Ratan, S, Malik, R, Arora, S, Polymorphism: The Phenomenon Affecting the Performance of Drugs, SOJ Pharm Pharm Sci, 2014, 1(2): 1-10.
11. Khan, SR, Kona, R, Faustino, PJ, Gupta, A, Taylor, JS, Porter, DA, Khan, M, United States Food and Drug Administration and Department of Defense Shelf-Life Extension Program of Pharmaceutical Products: Progress and Promise, J Pharm. Sci., 2014, 103:1331–1336.
12. Drugs Past Their Expiration Date, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2015, 57(1483): 164-165.
13. Lyon RC, Taylor JS, Porter DA, Prasanna HR., Hussain AS, Stability Profiles of Drug Products Extended beyond Labeled Expiration Dates, J. Pharm. Sci., 2006, 95(7), 1549-1560.
14. Perusquia, E, @eduardoperusquia1844, 2 October 2019, Manejo seguro de medicamentos en casa, https://youtu.be/m2_AQq2n7Ck?si=namuNwrCxEQLAYcc